

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

PROF. DR. TAMER AKÇA

İzmir Tınaztepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıp Tarihi ve Etik Bilim Doktoru

Felsefe Bilim Uzmanı



plan

01 tanım

02 sınıflandırma
grade
diferansiyasyon
stage

03 isimlendirme

04 belirti ve bulgular

05 karsinoid sendrom

06 tanı
patoloji
biyokimya
görüntüleme
endoskopi

07 tedavi
lokalize
metastatik

TANIM

01

flushing ve ishal gibi semptomlar ve biyoaktif peptitler salgılama yeteneği ile **kendine özgü malign tümörler**

02

geleneksel olarak **nadir** olduğu düşünülse de, Kanada'da NET'lerin görülme sıklığı 1994-2009 arasında yılda 100.000'de 2,48'den **5,86'ya yükseldi**

03

NET'lerin nadir görülmesi ve belirtilerinin spesifik olmaması nedeniyle **tanıda gecikmeler sık**

NET tanısı konduğunda, çoğunda **metastaz**

%21'inde tanı anında metastaz

TANIM

01

**nöroendokrin
hücrelerden kaynaklanan
malign tümörler**

02

GI sistem (%48)
akciğer (%25)
pankreas (%9)

aynı zamanda meme,
prostat, timus ve deri
olmak üzere diğer birçok
organda

03

serotonin (ishal, flushing vb)
kromagranin A (biyobelirteç)

NET dokuları kendi hücrelerinin
yüzeyindeki **somatostatin**
reseptörlerini eksprese etmeye
yatkın olmaları nedeniyle
somatostatin analogları tanısal
görüntüleme ve tedavide
faydalı

SINIFLANDIRMA

HİSTOLOJİK GRADE / SEVİYE / DERECE

neoplazmın biyolojik agresifliği
prognozun temel belirleyicisi

Ki67 indeksi (hücre çoğalmasının bir belirteci olan Ki67 için pozitif boyanan kanser hücrelerinin yüzdesini ölçer)
mitoz oranı (10 büyük büyütmedeki mitoz sayısı)

ortalama sürvi
grade/derece 1 – 124 ay
grade/derece 2 – 64 ay
grade/derece 3 – 10 ay

DSÖ NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN DERECELENDİRMESİ (GRADE)

GRADE	AKCİĞER VE TİMUS NET		GASTROENTEROPANKREATİK NET	
	İSİMLENDİRME	PROLİFERASYON HIZI	İSİMLENDİRME	PROLİFERASYON HIZI
Düşük (Grade 1)	Tipik karsinoid	< 2 mitoz/10 bb VE nekroz yok	NET/pNET	< 2 mitoz/10 bb VE < 3% Ki67 indeksi
Orta (Grade 2)	Atipik karsinoid	2–10 mitoz/10 bb VEYA fokal nekroz		2–20 mitoz/10 bb VEYA 3%–20% Ki67 indeksi
Yüksek (Grade 3)	Akciğer küçük hücreli karsinomu, Geniş hücreli nöroendokrin karsinom	> 10 mitoz/10 bb	Nöroendokrin karsinom	> 20 mitoz/10 bb VEYA > 20% Ki67 indeksi

bb = büyük büyütme (high powered field/HPF'ler tipik olarak histolojik preparatların 10 görüş alanında x 400 büyütmede ölçülmesiyle değerlendirilir)

NET = nöroendokrin tümör

pNET = pankreas nöroendokrin tümör

NET'lerin terminolojisi bulunduğu dokuya göre değişir. WHO derecelendirme sistemine göre, akciğerdeki düşük ve orta dereceli tümörler hâlâ sırasıyla tipik karsinoid ve atipik karsinoid olarak adlandırılmaktadır; akciğerdeki yüksek dereceli NET'ler ya küçük hücreli akciğer kanseri ya da geniş hücreli nöroendokrin karsinomdur. Gastrointestinal sistemde düşük ve orta dereceli tümörlere NET'ler, pankreasta ise pNET'ler adı verilir. Yüksek dereceli gastroenteropankreatik tümörlere NET'lerden ziyade nöroendokrin karsinomlar adı verilir.

SINIFLANDIRMA

DİFERANSİYASYON / FARKLILAŞMA

neoplastik hücrelerin, ortaya çıktıkları dokudaki neoplastik olmayan emsallerine ne kadar benzediği

iyi farklılaşmış kanser hücreleri neoplastik olmayan hücrelere çok benzerken, kötü farklılaşmış kanser hücreleri benzemez

genel olarak,
düşük dereceli tümörler (grade 1 ve 2) iyi diferansiye
yüksek dereceli tümörler (grade 3) kötü diferansiye

SINIFLANDIRMA

EVRE / STAGE

tümörün vücutta yayılma derecesi

Tümör Nodül Metastaz (TNM)

pratik amaçlar doğrultusunda NET'ler
erken evre (tamamen rezeke edilebilir)

ileri evre (lokal ileri ve rezeke edilemeyen veya metastatik)

İSİMLENDİRME

İnce bağırsağın küçük, benign görünümlü tümörlerini tanımlamak için 1907 yılında "karsinoma" benzeri anlamına gelen "Karzinoide" terimini kullandı.

01

çoğu NET'in barındırdığı malign potansiyeli belirtmekte **yetersiz**

02

kafa karıştırıcı aslında çoğu öyle olmamasına karşın tüm NET'lerin karsinoid sendroma neden olduğu yanlışlığı

03

GÜNCEL TERİNOLOJİ
grade 1, 2 tümör **nöroendokrin tümör**
grade 3 tümör **nöroendokrin karsinom**

Siegfried Oberndorfer
1876-1944

BELİRTİ VE BULGULAR

tesadüfi olarak saptanabilir
klinik semptomlardan şüphelenilebilir

FONKSİYONE

NET'lerden salgılanan hormonlar klinik semptomlara neden olduklarında "fonksiyone" olarak adlandırılırlar

NON-FONKSİYONE

NET'lerin çoğu biyolojik olarak aktif bir hormon üretmez ve "non-fonksiyone" olarak adlandırılırlar

TANILAR

en yaygın başlangıç tanıları;
gastrit, irritabl bağırsak sendromu, anksiyete, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım ve menopoz

FONKSİYONEL NÖROENDOKRİN TÜMÖR SENDROMLARI

TÜMÖR	YERLEŞİM	HORMON	BELİRTİLER VE BULGULAR	SENDROM
Atipik karsinoid	Üst GIS (foregut)	5HTP, Histamin	Kaşıntı, bronkospazm ve ciltte kırmızımsı şeritsel şişlikler	Atipik karsinoid
Karsinoid	İnce bağırsaklar, Akciğer (< 5%)* Pankreas (< 1%)*	Serotonin, Taşikinin, Prostoglandinler	Flushing, ishal, kapakçık hastalığı, bronkospazm	Karsinoid
İnsülinoma	Pankreatik β hücreleri	İnsülin, proinsülin	Hipoglisemik semptomlar	Whipple Triadı
Gastrinoma	Gastrinoma üçgeni**	Gastrin	Diare, peptik ülser	Zollinger-Ellison
Glukagonoma	Pankreatik α hücreleri	Glukagon	Diyabet, derin ven trombozu, depresyon, dermatit (nekrolitik gezici eritem)	4D Sendromu
Somatostatinoma	Pankreatik δ hücreleri	Somatostatin	Diyabet, safra taşı hastalığı, steatore, kilo kaybı, aklorhidri	Somatostatinoma
VIPoma	Non- β adacık hücreleri	Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)	Sulu ishal (bol), hipokalemi, aklorhidri	Verner–Morrison (WDHA syndrome)
ACToma	Akciğer (< 4%)*	ACTH	Sentripedal yağ dağılımı/obezite, pletora, cilt atrofisi/kolay morarma/strialar, proksimal miyopati, hiperglisemi	Cushing Sendromu

ACTH = adrenokortikotropik hormon, 5-HTP = 5-hidroksitriptofan, VIP = vazoaktif bağırsak peptidi.

*Belirli bir sendromla sonuçlanan o bölgedeki NET'lerin yüzdesi.

**Gastrinoma üçgeninin sınırları kistik ve ana safra kanalının birleşimini (üstte), duodenumun 2. ve 3. bölümlerinin birleşim yerini (aşağıda) ve pankreasın boyun ve gövdesinin birleşim yerini (medial) içerir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN GEÇ DÖNEM NONSPESİFİK SEMPTOMLARI

GASTROENTEROPANKREATİK

Karın ağrısı (% 28-79)

İntestinal obstrüksiyon (% 18-24)

Diare (% 10-32)

Karsinoid kalp hastalığı (% 8-19)

Flushing (% 4-25)

GI kanama (% 4-10)

İnsidental (% 9-18)

BRONKOPULMONER

Öksürük (% 5-27)

Hemoptizi (% 23-32)

Tekrarlayan enfeksiyon (% 41-49)

İnsidental (% 17-39)

KARSİNOİD SENDROM

yüz kızarması,
ishal ve kalp
kapak hastalığı
ile karakterize

NET'ler
tarafından
üretilen
hormonlar
sistemik
dolaşıma
ulaştığında
ortaya çıkar

genelde
karaciğer
metastazları
geliştikten sonra
meydana gelir

sebebi
hormonları
etkisiz hale
getirebilecek
hepatik
metabolizmanın
by-pass'ı

patolojik tanısı
konmuş GI
NET'leri olanların
%6-13'ünde

bronkopulmoner
NET'leri olanların
%1'inden azında
karsinoid
sendrom

hindgut tümörleri
(distal kolon ve
rektum) tipik
olarak hormonal
olarak **sessizdir**

karsinoid
sendroma neden
olmaz

KARSİNOİD SENDROM

hastaların %8-56'sında fibrotik plaklara sekonder kalp kapak hastalığı

karsinoid kriz
KS'nin derin flushing, bronkospazm ve hızla dalgalanan kan basıncıyla karakterize yaşamı tehdit eden akut biçimi

karsinoid kriz
anestezi indüksiyonu veya tümörün palpasyonu, NET'in ablasyonu veya embolizasyonu ile tetiklenebilir

hastalara herhangi bir anestezi veya tümör manipülasyonundan önce bir somatostatin analogu verilmeli

TANI

MULTİDİSİPLİNER

tıbbi onkolog, cerrah, girişimsel radyolog ve patolog

PATOLOJİ

doku örneği zorunlu

cerrahi rezeksiyon
olanağı olmadığında,
tru-cut öncelikli

SENDROMA ÖZGÜ BİYOKİMYA

fonsiyonel NET
semptomlarının
varlığında testler
spesifik sendromu
hedef alınmalı

İB kitlesi veya **KS**
belirtileri varsa
24 saatlik idrarda 5-
hidroksiindol asetik
asit (5-HIAA)

SENDROMA ÖZGÜ OLMAYAN BİYOKİMYA

Kromogranin A

TANI

MULTİDİSİPLİNER

tıbbi onkolog, cerrah, girişimsel radyolog ve patolog

GÖRÜNTÜLEME

BT / MR
(standart kesitsel)

radyoaktif olarak işaretlenmiş (^{111}In) somatostatin analogları IV verilir, NET'lerde konsantrasyon olur ve tümörlerin lokalizasyonu için yayılan radyasyon tespit edilir

GÖRÜNTÜLEME

^{68}Ga (galyum), aynı zamanda somatostatin analoglarına bağlanabilen ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntüleme ile lokalize edilebilen bir pozitron yayıcı

ENDOSKOPI

intraoperatif EUS pankreas NET'lerinin tanısında en duyarlı test

özellikle 2 cm'den küçük tümörlerin tanımlanmasında ve insülinomanın lokalizasyonunda faydalı

TEDAVİ

lokal hastalık

CERRAHİ

tek küratif tedavi
sınır negatif rezeksiyon +
yeterli lenfadenektomi

rezeksiyon sırasında
eşzamanlı lezyonlar
dikkatle incelenmeli

ADJUVAN TEDAVİ

hiçbir adjuvan tedavinin
NET cerrahisi sonrası
tedaviye olumlu katkıda
bulunduğu kanıtlanmamıştır

yine de akciğer küçük
hücreli kanseri sonrasında
önerilebilmekte

TEDAVİ

metastatik

GÖZLEM

düşük hacimli
asemptomatik
non-fonksiyone seçilmiş
hastalarda gözlem
uygun olabilir

SOMATOSTATİN ANALOGLARI

NET tedavisinin temel taşı
uzun etkili tekrarlanabilir
oktreotid ve lanreotid
başlangıçta yalnızca
sekretuar semptomları
olan hastalarda kullanıldı
ancak sonradan
antiproliferatif oldukları
fark edildi

somatostatin analogları ile
tedavi edilen hastalarda ishal,
karın ağrısı, bulantı, kusma ve
hiperglisemi, kolelitiazis ve
safra çamuru gelişimi riskinde
artış

profilaktik kolesistektomi
önerilir

TEDAVİ

metastatik

CERRAHİ

rezeksiyon ince bağırsağın iyi prognozlu **düşük** dereceli tümörlerinde olası obstrüksiyonu **önler**, sağkalımı **artırır**

büyük hacimli metastatik hastalıkta cerrahi sitoredüksiyon somatostatin analoglarına **yardımcı**

PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY

nöroendokrin dokuda yoğunlaşma özelliği olan bir somatostatin analoguna **terapötik bir radyoetiketin** [¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu)] eklenmesi ile

böylece NET'e lokal **sitotoksik radyasyon** sağlanır

TEDAVİ

metastatik

KEMOTERAPİ

metastatik az diferansiye kanserler için kemoterapi tedavisini yönlendiren yüksek kaliteli çalışma **yok**

kemoterapiye genellikle **dramatik** ve **hızlı** bir yanıt verilir, ancak daha sonra **nüks** sık görülür ve ortalama genel sağkalım **1 yıldan az**

MOLECULARLY TARGETED BIOLOGIC THERAPY

everolimus; hücre çoğalmasını, anjiyogenezi ve hücre metabolizmasını inhibe ederek etki ettiği düşünülen rapamisin (mTOR/ insanlarda MTOR geni tarafından kodlanan kinaz) inhibitörünün oral memeli **hedefidir**

sunitinib; anjiyogenezi inhibe ederek etki gösterdiği düşünülen çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü
pankreatik NET'lere yönelik tedavide etkin

OKUMA ÖNERİSİ

Tıp Tarihi
William Bynum
2014
Dost Kitabevi



WILLIAM BYNUM

TIP TARİHİ

KÜLTÜR KİTAPLIĞI
144

DOST